

NUMERIČKI MODEL PONAŠANJA INTRALUMINALNOG TROMBA KOD ANEURIZME ABDOMINALNE AORTE PRI DVOOSNOM OPTEREĆENJU

Vindiš, V., Virag, L. & Karšaj, I.

Sažetak: Aneurizma abdominalne aorte (AAA) je abnormalno lokalno proširenje infrarenalne aorte od minimalno 50% u odnosu na neki bliski presjek. Bolest se otkriva slučajno, a moguće komplikacije uključuju rupturu, kada naprezanje u stijenci aorte nadvisi njezinu čvrstoću. Oko 80% AAA sadrži intraluminalni tromb (ILT) koji mehanički i biokemijski utječe na stijenk. Intraluminalni tromb može imati do tri sloja, luminalni uz tok krvi, prepoznatljive crvene boje s najvećom vlačnom krutošću, intramedijalni i abluminalni, gotovo zanemarive vlačne, ali veće tlačne krutosti.

Već prije 20 godina se javila ideja da tromb smanjuje naprezanja u aorti, što nas navodi do zaključka da su mehanička svojstva tromba bitna za rast aneurizme. Promjena u raspodjeli naprezanja unutar stijenke utječe na proizvodnju njezinih strukturalno bitnih dijelova (kolagena i mišićnih stanica), pa time ILT utječe na rast aneurizme. Prema tome, lako je zaključiti, da su mehanička svojstva tromba od izuzetne važnosti kod simuliranja utjecaja tromba na aneurizmatičnu stijenk aorte. Cilj ovog istraživanja je razviti numerički model ponašanja tromba, cjelovitog i svakog sloja zasebno, podvrgnutog dvoosnom opterećenju na dvosnoj kidalici i to za osno i cirkularno izrađene uzorke i usporediti ih s eksperimentalnim podacima iz literature.

Ključne riječi: Aneurizma abdominalne aorte, intraluminalni tromb, mehanička svojstava

1 UVOD

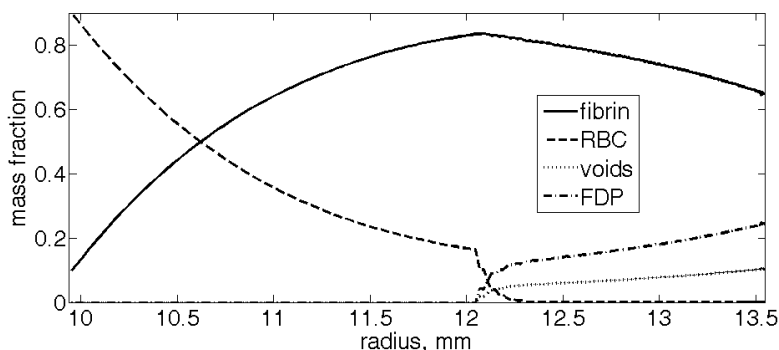
Aneurizma abdominalne aorte (AAA) je lokalno proširenje aorte. Većina AAA je asimptomatska i javlja se primarno kod muškaraca starijih od 60 godina. Do danas ne postoji pouzdan kriterij predviđanja rizika od rupture AAA. Oko 80% AAA sadrži intraluminalni tromb (ILT) koji smanjuje naprezanja unutar stijenke aorte, ali ju i oslabljuje. ILT nastaje uslijed poremećene hemodinamike, odnosno stvaranja vrtloga, koji stvaraju područja s visokim posmičnim naprezanjima u lumenu pogodnim za aktivaciju trombocita, te područja s niskim posmičnim naprezanjima na stijenci aorte gdje je omogućeno skupljanje aktiviranih trombocita na oštećenim endotelnim stanicama ([2]). Početna faza nastanka ILT-a može se opisati aktiviranjem trombocita, pretvaranjem fibrinogena u fibrin pomoću trombina i stvaranjem fibrinske mreže u kojoj crvene i bijele krvne stanice ostaju zarobljene, [3]. Ovakva struktura je tipična za dio intraluminalnog tromba uz tok krvi, odnosno njegov luminalni sloj. S obzirom da je u kontaktu s krvi, luminalni sloj je prepoznatljive crvene boje i proteolitički najaktivniji. Obično je širok oko 2 mm, jer je ograničen dubinom do koje krv može prodrijeti kroz fibrinsku mrežu. Širenjem aneurizme raste i ILT, pa nastaju dijelovi tromba koji su dovoljno daleko od krvi, odnosno nastaje intramedijalni sloj koji može

biti debeo i nekoliko centimetara. U ovom žućkastom sloju odumiru stanice koje su bile zarobljene u luminalnom sloju i fibrinska mreža se razgrađuje, pa nastaju kanalići čija se površina povećava od lumena prema stijenci, [1]. U velikim aneurizmama može nastati abluminalni sloj kod kojeg je fibrinska mreža znatno više razgrađena i neorganizirana u odnosu na luminalni i intramedijalni sloj. Taj smeđi dio tromba se zove abluminalni sloj. Očito svaki od tri sloja tromba karakteriziraju drugačija biokemijska i mehanička svojstva ([4; 7]). Primjerice, luminalni sloj ima najveću vlačnu krutost, dok abluminalni ima najveću tlačnu krutost.

2 DEFINICIJA PROBLEMA

U [6] je napravljen matematički model koji opisuje rast AAA. Za razliku od ostalih modela rasta i restrukturiranja (G&R, engl. *growth and remodeling*), u tom modelu je uzet u obzir mehanički i biokemijski utjecaj ILT-a na stijenku aorte. U njemu je opisan nastanak i rast tromba (prvo luminalnog, a zatim i ostala dva sloja), promjena njegove strukture i mehaničkih svojstava. Intraluminalni tromb smanjuje maksimalna naprezanja unutar stijenke, a time utječe na brzinu stvaranja mase kolagena i mišićnih stanica (strukturnalno bitnih dijelova stijenke aorte). Time ILT ima veliki utjecaj na rast AAA, pa je potrebno je ispitati mehanička svojstva tromba i odrediti parametre materijala. Želimo razviti numerički model ponašanja ILT-a podvrgnutog dvoosnom opterećenju na dvosnoj kidalici. Dosadašnja eksperimentalna ispitivanja ([3; 5]) su pokazala izotropno nelinearno elastično ponašanje intraluminalnog tromba. Vlačni pokusi prikazani u [3] su otkrili da iako intramedijalni i abluminalni sloj jesu izotropni, to ne mora vrijediti za luminalni sloj. Anizotropija postaje izraženija sa starenjem luminalnog sloja.

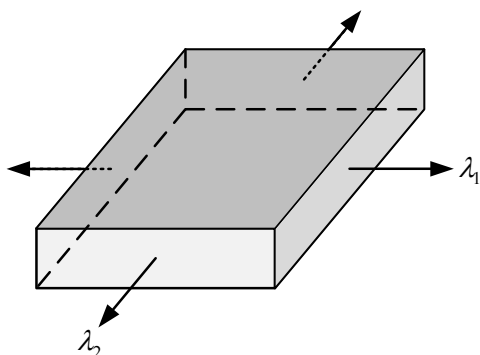
Pri modeliranju se koristi teorija smjesa i pri tome se opisuje ponašanje samo mehanički bitnih dijelova tromba. Za vlačna naprezanja to su fibrin unutar luminalnog sloja, te fibrin i produkti razgradnje fibrina u intramedijalnom i abluminalnom sloju. Eritrociti (RBC) i praznine koje nastaju odumiranjem stanica i razgradnjom fibrina daju tlačnu čvrstoću. Maseni udjeli strukturnalno bitnih dijelova tromba mijenjaju se radijalno i tijekom vremena. Na slici 1. je prikazana radijalna raspodjela masenih udjela, za primjer tromba starog 10 godina.



Sl. 1. Primjer radijalne raspodjele masenih udjela strukturnalno bitnih dijelova tromba [6]

Cilj ovog istraživanja je razviti numerički model ponašanja tromba podvrgnutog dvoosnom opterećenju na dvosnoj kidalici i to za osno i cirkularno izrađene uzorke

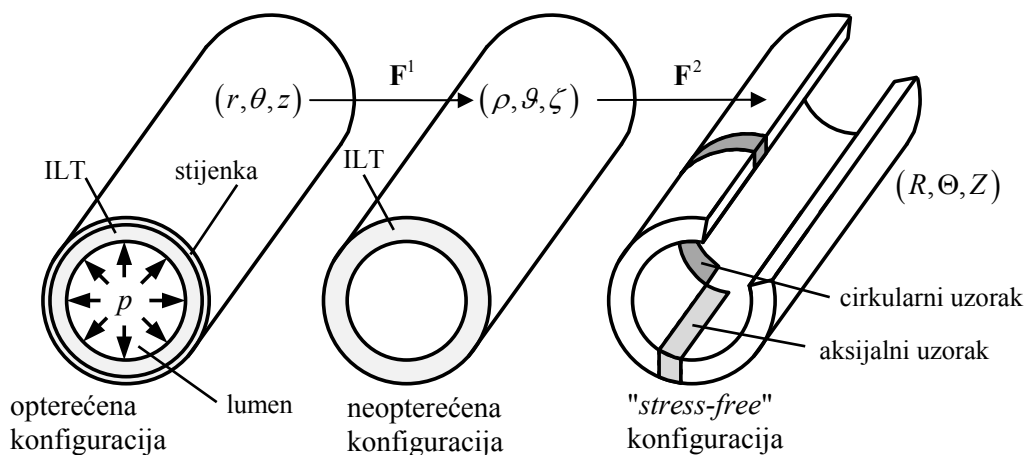
cijelovitog tromba i svakog sloja zasebno, te ih usporediti s eksperimentalnim podacima iz literature. Želimo razviti algoritam koji će u svakom trenutku tijekom rasta tromba, odnosno aneurizme, ovisno o novim masenim udjelima konstruirati uzorak i provesti dvoosni test s različitim omjerima izduženja.



Sl. 2. Prikaz primjera uzorka na kojem se provodi dvoosni test s različitim izduženjima λ_1 i λ_2

3 METODOLOGIJA

Uzorci koji se ispituju su izrezani iz pojedinih slojeva tromba, odnosno nalaze se u neopterećenom stanju i bez rezidualnih naprezanja. Rezidualna naprezanja su naprezanja koja ostaju u tkivu nakon rasterećenja. Ideja o rezidualnim naprezanjima se javila još 80-ih godina prošlog stoljeća.

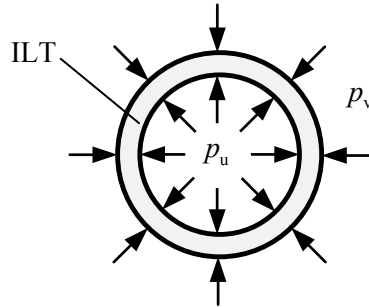


Sl. 3. Prikaz opterećene, neopterećene i "stress-free" konfiguracije za tromb

Sl. 3. prikazuje opterećenu konfiguraciju tromba i stijenke, te neopterećenu i "stress-free" konfiguraciju tromba. Gradijent deformiranja \mathbf{F}^1 povezuje opterećenu konfiguraciju (r, θ, z) i neopterećenu konfiguraciju (ρ, θ, ζ) i definira se na sljedeći način:

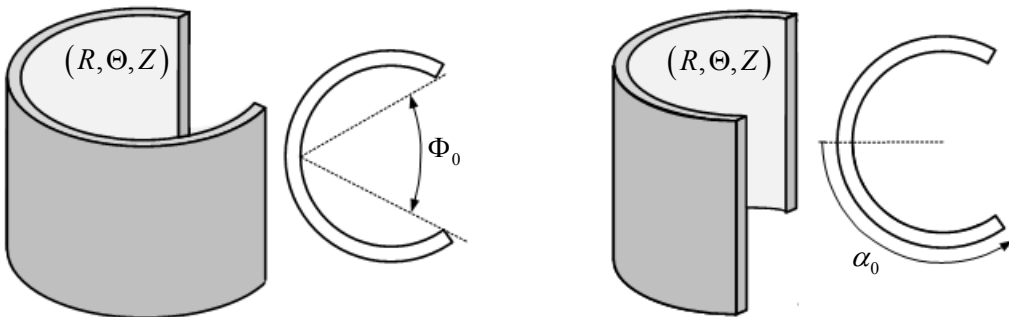
$$\mathbf{F}^1 = \text{diag} \left[\frac{\partial \rho}{\partial r}, \quad \frac{\rho}{r}, \quad \frac{1}{\lambda} \right] \quad (1)$$

U jednadžbi (1) r , ρ su radijusi u opterećenoj (prikazanoj na sl. 4.) i neopterećenoj konfiguraciji, a λ aksijalno izduženje, povezano početnim izduženjem strukturalno bitnih dijelova tromba.



Sl. 4. Opterećena konfiguracija tromba

Uočeno je da se radijalno razrezana neopterećena krvna žila deformira, bez obzira što na nju ne djeluje vanjsko opterećenje. Deformaciju karakterizira kut otvaranja, koji je definiran kao mjera za rezidualna naprezanja. Kasnija istraživanja su pokazala da dodatno longitudinalno rezanje uzrokuje dodatno deformiranje, što znači da jedan rez ne uklanja sva rezidualna naprezanja.



Sl. 5. Definicija cirkularnog (lijevo) i aksijalnog (desno) kuta otvaranja

Gradijent deformiranja \mathbf{F}^c koji povezuje neopterećenu konfiguraciju (ρ, ϑ, ζ) i konfiguracije (R, Θ, Z) bez radijalnih rezidualnih naprezanja se definira na sljedeći način:

$$\mathbf{F}^2 = \mathbf{F}^c = \text{diag} \left[\frac{\partial R}{\partial \rho}, \quad \frac{(\pi - \Phi_0)R}{\pi \rho}, \quad \frac{1}{\Lambda} \right]. \quad (2)$$

U jednadžbi (2) R je radijus u „stress-free“ konfiguraciji, odnosno u konfiguraciji nakon rezanja, ρ je radijus u konfiguraciji bez opterećenja, Φ_0 je kut otvaranja definiran na slici 5., a Λ aksijalno izduženje, također povezano s rezidualnim naprezanjima.

S druge strane, gradijent deformiranja \mathbf{F} koji povezuje neopterećenu konfiguraciju (ρ, ϑ, ζ) i konfiguraciji (R, Θ, Z) bez aksijalnih rezidualnih naprezanja se može zapisati kao:

$$\mathbf{F}^2 = \mathbf{F}^a = \text{diag} \left[\frac{\partial Z}{\partial \rho} \quad \frac{1}{\Lambda_\Theta} \quad \frac{2\alpha_0 Z}{L_u} \right], \quad (3)$$

gdje je L_u duljina neopterećenog uzorka, a α_0 aksijalni kut otvaranja, prema [8].

Anizotropno Cauchyjevo naprezanje računamo pomoću izraza:

$$\mathbf{t} = \frac{2}{\det(\mathbf{F})} \mathbf{F} \frac{\partial W}{\partial \mathbf{C}} \mathbf{F}^T. \quad (4)$$

U gornjoj jednadžbi je \mathbf{C} desni Cauchy-Greenov tenzor, \mathbf{F} gradijent deformiranja, a W funkcija energije deformiranja. Funkciju energije deformiranja za tromb računamo preko pravila smjesa:

$$W = \sum_k \phi^k W^k, \quad (5)$$

gdje je W^k funkcija energije deformiranja pojedinog dijela tromba (fibrin, produkti razgradnje fibrina, eritrociti ili praznine), a ϕ^k maseni udio konstituenta. Energiju fibrina kao jedine vlaknaste strukture koja se ponaša nelinearno modeliramo prema radu ([3]), u kojem je izveden materijalni model za anizotropan tromb u obliku:

$$W^f = \mu(I_1 - 3) + \frac{k_1}{k_2} \left[\exp(k_2(1 - \rho)(I_1 - 3)^2 + \rho(I_4 - 1)^2) - 1 \right] \quad (6)$$

gdje su μ , k_1 i k_2 parametri slični naprezanju (mjere se u kPa), dok je $I_1 = \text{tr}(\mathbf{C})$, \mathbf{m} je vektor orijentacije ojačanja vlakana, a ρ je mjera anizotropije ($\rho \in [0, 1]$). U slučaju da anizotropija još nije razvijena ($\rho = 0$), izraz (6) se pojednostavljuje u oblik:

$$W^f = \mu(I_1 - 3) + \frac{k_1}{k_2} \left[\exp(k_2(I_1 - 3)^2) - 1 \right] \quad (7)$$

Produkti razgradnje fibrina gube vlaknastu strukturu, pa su modelirani pomoću Neo-Hookeovog oblika funkcije:

$$W^{\text{FDP}} = \mu^{\text{FDP}} \text{tr}(\mathbf{C}^{\text{FDP}} - \mathbf{1}), \quad (8)$$

\mathbf{C}^{FDP} je desni Cauchy-Greenov tenzor, μ^{FDP} parametar materijala.

4 DISKUSIJA

Mehanički utjecaj tromba na stijenku aorte je sporan: neki istraživači tvrde da tromb smanjuje maksimalna naprezanja u stijenci, drugi sumnjaju u to. S jedne strane smanjenje naprezanja unutar stijenke smanjuje rizik od rupture, ali s druge smanjenje naprezanja utječe na proizvodnju i uklanjanje dijelova stijenke i oslabljuje ju.

Cilj je razviti numerički model ponašanja tromba i njegovih slojeva zasebno podvrgnutih dvoosnom opterećenju i usporedbom s eksperimentalnim podacima iz literature odrediti parametre materijala strukturalno bitnih dijelova tromba. To bi bila znatna pomoć kod opisivanja mehaničkog utjecaja tromba na rast aneurizme i

određivanja koliki dio naprezanja tromb može preuzeti. Stvarni tromb je obično ekscentričan, pa debljina uzoraka tromba ovisi o mjestu s kojeg se uzimaju uzorci. S obzirom da je model iz [6] ograničen osnosimetričnom cilindričnom geometrijom, uzorci tromba neće biti realni i biti će konstantne debljine. Unatoč tome očekujemo da će ovaj model biti veoma koristan, jer će dati vezu između stvarnih eksperimenata i prvog modela ILT-a razvijenog u [6].

Literatura:

- [1] Adolph, R., Vorp, D.A., Steed, D.L., Webster, M.W., Kameneva, M. V, Watkins, S.C., "Cellular content and permeability of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm", *Journal of Vascular Surgery*, Vol.25, 1997, str. 916–26.
- [2] Arzani, A., Shadden, S.C., "Characterization of the transport topology in patient-specific abdominal aortic aneurysm models", *Physics of Fluids*, Vol.24, 2012, str. 81901-1-16.
- [3] Tong, J., Cohnert, T., Regitnig, P., Holzapfel, G.A., "Effects of age on the elastic properties of the intraluminal thrombus and the thrombus-covered wall in abdominal aortic aneurysms: biaxial extension behaviour and material modelling", *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, Vol.42, 2011, str. 207–19.
- [4] Van Dam, E.A., Dams, S.D., Peters, G.W.M., Rutten, M.C.M., Schurink, G.W.H., Buth, J., Van de Vosse, F.N., "Determination of linear viscoelastic behavior of abdominal aortic aneurysm thrombus", *Biorheology* Vol.43, 2006, str. 695–707.
- [5] Vande Geest, J.P., Sacks, M.S., Vorp, D.A., "The effects of aneurysm on the biaxial mechanical behavior of human abdominal aorta", *Journal of Biomechanics*, Vol.39, 2006, str. 1324–34.
- [6] Virag, L., Karšaj, I., Humphrey J.D., "Interaction of Intraluminal Thrombus and Aortic Wall - 3-D Numerical Model" *Proceedings of 8th European Solid Mechanics Conference 2012*, Graz AT, 2012, CD-ROM edition
- [7] Wang, D.H.J., Makaroun, M., Webster, M.W., Vorp, D.A., "Mechanical Properties and Microstructure of Intraluminal Thrombus From Abdominal Aortic Aneurysm", *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol.123, 2001, str. 536.
- [8] Wang, R., Gleason, R.L., "A mechanical analysis of conduit arteries accounting for longitudinal residual strains", *Annals of biomedical engineering*, Vol.38, 2010, str. 1377–87.

Autori:

Vedran Vindiš, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Zavod za tehničku mehaniku, Ivana Lučića 5, tel.: 616 8490, fax: 616 8187, e-mail: vedran.vindis@fsb.hr

Lana Virag, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Zavod za tehničku mehaniku, Ivana Lučića 5, tel.: 616 8490, fax: 616 8187, e-mail: lane.virag@fsb.hr, web stranica: www.fsb.unizg.hr/lrm/staff/virag/

Igor Karšaj, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Zavod za tehničku mehaniku, Ivana Lučića 5, tel.: 616 8125, fax: 616 8187, e-mail: igor.karsaj@fsb.hr, web stranica: www.fsb.unizg.hr/lrm/staff/karsaj/